

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ВЗАИМОСВЯЗЬ СПОНДИЛОАРТРИТОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**ПЕТРОВИЧ Д.М.*, КУНДЕР Е.В.*, ВОЛКОВА М.В.****

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 7-18.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SPONDYLARTHRISES AND INFLAMMATORY BOWELS DISEASES**PETROVICH D.M.*, KUNDER E.V.*, VOLKOVA M.V.****

*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

**Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):7-18.

Резюме.

Публикации последнего десятилетия отражают ренессанс проблемы изучения взаимоотношений между спондилоартритами и воспалительными заболеваниями кишечника. Кишечное воспаление наиболее часто является первичным процессом и предшествует спондилоартриту. Основными событиями иммунопатогенеза считается миграция иммунных клеток из лимфоидных структур кишечника в синовиальную ткань, презентация артритогенных структур и активация иммунного воспаления в синовии. В патологический процесс вовлекается сходный спектр провоспалительных цитокинов.

В обзоре представлены современные сведения о взаимосвязях спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника. Обсуждаются новые возможности лабораторного обследования пациентов для прогнозирования развития воспалительного процесса в кишечнике и опорно-двигательном аппарате, а также оценки активности воспаления. Проанализированы возможности высокотехнологичного лечения воспалительных заболеваний кишечника и спондилоартритов.

Ключевые слова: спондилоартриты, воспалительные заболевания кишечника, аутоантитела.

Abstract.

The publications of the last decade reflect the renaissance of the problem of studying the relationships between spondylarthritides and inflammatory bowels diseases. Intestinal inflammation is most often the primary process and precedes spondylarthritis. The main events of the immunopathogenesis are considered to be migration of immune cells from the lymphoid structures of the bowels to the synovial tissue, presentation of arthritogenic structures and activation of immune inflammation in the synovium. A similar spectrum of proinflammatory cytokines is involved in the pathological process.

This review presents modern data about the relationships between spondylarthritides and inflammatory bowels diseases. New possibilities of the laboratory examination of patients to prognosticate the development of inflammation in the intestines and the locomotor system, as well as to assess the inflammatory activity are discussed. The possibilities of high-tech treatment of inflammatory bowels diseases and spondylarthritides are analyzed.

Key words: spondylarthritides, inflammatory bowels diseases, autoantibodies.

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника

Первые исследования роли кишечной микрофлоры в развитии артрита относятся ко второй половине XX века [1]. Углубленное изучение взаимосвязи спондилоартритов (СпА) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) приходится на период выделения различных вариантов СпА в самостоятельные нозологические формы. При изучении данной проблемы возникает несколько закономерных вопросов. Как часто при ВЗК встречаются признаки СпА и насколько характерным является развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при СпА? Какова роль ВЗК в поддержании патологического процесса при СпА? Ученые всего мира для поиска ответов на эти вопросы используют различные, как инструментальные, так и лабораторные, методы диагностики, но так до сих пор и не пришли к единому мнению.

Спондилоартриты (СпА) – группа родственных заболеваний, включающих анкилозирующий спондилит (АС), реактивный и псориатический артрит (РеА и ПА), недифференцированный СпА (нСпА). Все формы СпА имеют сходные клинические проявления, такие как сакроилеит, воспалительная боль в спине, олигоартрит, энтезопатический синдром. Известно, что СпА часто являются внекишечными проявлениями болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) – двух типичных представителей ВЗК.

Современная ревматология достигла значительных успехов в понимании природы СпА, что позволило усовершенствовать методы диагностики заболеваний, а также расширить возможности их медикаментозной терапии. Благодаря генно-инженерным биологическим препаратам (моноклональным антителам к фактору некроза опухоли альфа и другим провоспалительным цитокинам) стало возможно не только снизить активность заболевания, но и достичь ремиссии.

В целом, распространенность СпА, ассоциированных с БК или ЯК, составляет 45,7% и 9,9% соответственно [2]. Субклиническое воспаление кишечника наблюдается у 25-75% пациентов с верифицированным СпА, а 6-13% пациентов имеют явное кишечное воспаление [3, 4].

Крупное исследование взаимосвязи СпА и ВЗК выполнено Н. Mielants и соавт. [3,4]. Исходно обследовано 217 пациентов со СпА, изменения слизистой оболочки кишечника выявлены у 68% обследованных. В дальнейшем авторы в течение длительного срока (от 2 до 9 лет) наблюдали когорту из 123 пациентов, которым ранее была выполнена фиброколоноскопия (ФКС). За период наблюдения у 11 (8,6%) из них, исходно имевших бессимптомные изменения кишечника, развилось ВЗК.

АС наблюдается в среднем у 2-16% пациентов с ВЗК, чаще при БК [5]. Сакроилеит был установлен у 12-20% пациентов с ВЗК, а периферический артрит у 11-20% пациентов. Ассоциация с HLA-B27 обнаружена в 3,9-18,9% случаев [6].

При опросе пациентов с ВЗК на наличие признаков СпА, хотя бы один признак патологии опорно-двигательного аппарата был выявлен у 129 из 350 пациентов (36,9%). Аксиальный СпА диагностирован у 27,3% пациентов, периферический – у 30,3%, другие ревматические заболевания были выявлены у 21,2% пациентов. Результаты позволяют авторам заключить, что признаки СпА часто встречаются у пациентов с ВЗК [4].

В другом исследовании [7] симптомы поражения опорно-двигательного аппарата были оценены у 651 пациента с ВЗК. При этом 142 пациента с ЯК и 120 пациентов с БК имели болезненные суставы. В 46% случаев боль была ассоциирована с активным ВЗК, в 56% симптомы были интермиттирующими, а в 19% случаев суставные симптомы предшествовали кишечным. 34 пациента с БК и 28 с ЯК предъявляли суставные жалобы при осмотре. Аксиальное поражение выявлено в 52% случаев, олигоартрит – в 16%, полиартрит – в 23%. Встречался преимущественно олигоартрит суставов нижних конечностей и чаще он развивался при ЯК. Остеосцинтиграфия выявляла патологические изменения у 70% пациентов. Таким образом, суставные симптомы при ВЗК были выявлены в 40% случаев

Еще одно наблюдение [8] за 122 пациентами с ВЗК (28 с БК и 94 с ЯК) выявило АС и СпА в 8,2% и 28,7% случаев соответственно.

По данным Rebello A. и соавт. [9], у пациентов с ВЗК примерно в 4-10% случаев развивается АС и примерно 5-10% пациентов с АС имеют сопутствующие ВЗК. Приводятся

примеры успешного лечения пациентов с АС и ВЗК инфликсимабом.

В целом, суставные симптомы составляют 16-33% всех внекишечных проявлений ВЗК. Поражение опорно-двигательного аппарата ухудшает качество жизни пациентов, а также может сокращать продолжительность их жизни. Периферические артриты, как правило, обостряются на фоне активизации воспаления в кишечнике, в то время как аксиальное воспаление протекает в целом независимо от активности ВЗК [10].

В другом исследовании [11], включавшем 174 476 пациентов с ВЗК, БК выявлена в 188 случаях, ЯК – в 240. Псориаз был ассоциирован со значительным риском развития болезни Крона (относительный риск 4,00 (95%ДИ: 1,72-9,27), в то время как не наблюдалось риска для развития ЯК, ассоциированного с псориазом. Наиболее высоким был риск развития БК у пациенток с псориазом и ПА (относительный риск 6,43 (95%ДИ: 2,04-20,32). Авторы делают вывод о том, что сопутствующий псориазу артрит ассоциирован с высоким риском развития БК.

В исследовании Vavricka S.R. и соавт. [12] обследовано 950 пациентов с ВЗК (580 пациентов с БК и 370 – с ЯК). У 249 пациентов (43%) с БК и 113 (31%) с ЯК были обнаружены внекишечные проявления. Артрит выявлен у 33% пациентов с БК и у 21% – с ЯК, афтозные стоматит – у 10% и 4% соответственно, увеит – у 6% и 4% соответственно, узловатая эритема – у 6% и 3% соответственно, АС – у 6% и 2% соответственно, псориаз – у 2% и 1% соответственно, пиодермия – у 2% пациентов в обеих группах, первичный склерозирующий холангит – у 1% и 4% соответственно. Логистическая регрессия выявила следующие факторы риска внекишечных проявлений БК: активность заболевания (odds ratio (OR)=1,95, 95% confidence interval (CI)=1,17-3,23, p=0,01), семейный анамнез по ВЗК (OR=1,77, 95% CI=1,07-2,92, p=0,025). Для внекишечных проявлений ЯК не было выявлено подобных факторов риска.

Общие патогенетические механизмы спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника

Известно, что этиология ВЗК основана на взаимодействии между генетическими

факторами и факторами среды и сопровождается нарушением регуляции воспалительного ответа на кишечные микроорганизмы [13]. Микробная защита и воспаление кишечника опосредуется через ИЛ-23-Th 17 путь, который регулируется множеством генов, включая ИЛ-12В и ИЛ-12R, ассоциированные как с БК, так и с ЯК [14]. В то же время возникновение и развитие СпА на фоне генетической предрасположенности также опосредуется через Th1 и Th17/23 пути [15].

Таким образом, существуют общие патогенетические механизмы возникновения и развития ВЗК и СпА.

Сосуществование СпА и ВЗК навело на мысль, что ВЗК ассоциированные СпА являются результатом трансформации локального иммунного процесса в кишечнике в системный ответ. Результаты исследования M. Rimbas и соавт. предполагают, что активация иммунной системы кишечника при определенных условиях может привести к генерации Т-клеточных клонов, которые из кишечника перемещаются в суставы [16]. Эти клоны способны к саморепликации и последующей индукции воспалительного процесса. Для реализации данного механизма необходимы некоторые условия. Во-первых, клоны Т-клеток из кишечника должны попасть в суставы. Во-вторых, необходимо присутствие в суставе значимого антигенного стимула, позволяющего клеткам реактивироваться. Наконец, иммунный ответ в кишечнике должен отвечать за воспалительные изменения, характерные для СпА. При ВЗК патологическая реактивность Т-клеток против антигенов активируется комменсальной флорой и вызывает хроническое кишечное воспаление. На поверхности дифференцированных Т-лимфоцитов происходит экспрессия молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, ответственных за специфичный Т-клеточный хоминг [17]. В активированном состоянии эти клетки попадают в кровоток. В слизистой кишечника взаимодействие между $\alpha 4/\beta 7$ интегрином и его лигандом (молекула адгезии MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1)), экспрессирующемся на эндотелии вен [18], вызывает первичный роллинг и последующую остановку активированных Т-лимфоцитов. MadCAM-1 в норме экспрессируется на слизистой кишечника, и его экспрессия усиливается в усло-

виях воспаления [19]. Остановившись на поверхности кишечных венул, активированные Т-лимфоциты трансигрируют через эндотелиальный слой и движутся в lamina propria [20]. Специфическое взаимодействие между $\alpha 4/\beta 7$ интегрином с MadCAM-1 и CCL-25 является основным для Т-клеточного хоминга в кишечник. Другие молекулы также участвуют в упомянутом процессе. Например, CD44, very late antigen-4 (VLA-4, $\alpha 4/\beta 1$) и антиген-1, ассоциированный с лимфоцитарной функцией (lymphocytes function associated antigen-1 (LFA-1, $\alpha L\beta 2$), экспрессируемые активированными Т-клетками, играют роль в рекрутировании Т-клеток в кишечник. Также в эндотелиальных клетках воспаленного кишечника усиливается экспрессия сосудистого активированного пептида-1 (vascularactivatedpeptide-1 (VAP-1)), межклеточной молекулы адгезии 1 (intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), сосудистой клеточной молекулы адгезии 1 (vascularcelladhesionmolecule-1 (VCAM-1) и различных подгрупп селектинов (Р- и Е селектины), которые связывают Р-селектин гликопротеин-1 (P-selectinglycoprotein-1 (PSGL-1) на Т-клетках [21]. Эти молекулы не являются специфичными для кишечника, но могут вовлекаться в хоминг активированных Т-лимфоцитов в другие органы. Т-клетки из лимфоидных структур кишечника экспрессируют паттерны молекул адгезии и ответственны за специфический кишечный хоминг. Однако при определенных условиях, они опосредуют выход активированных Т-клеток вне кишечника, например в синовиальную ткань.

В поддержании кишечного воспаления велика роль интестинальных микробов. Вероятно, кишечный микробиом имеет отношение и к развитию СпА на фоне ВЗК. В исследовании J.D. Taurog с соавт. показано, что крысы с гиперэкспрессией человеческого HLA-B27 спонтанно развивали кишечное воспаление и СпА [22]. Когда животные росли в стерильных условиях, воспаление у них не возникало. Однако как и кишечное воспаление, так и СпА развивались после того, как крысы попадали в обычные (нестерильные) условия [23], что указывает на то, что кишечный и суставной процессы зависят от присутствия бактерий в кишечнике.

Хотя многие попытки выделить живых патогенов из суставной жидкости при

РсА закончились неудачно, присутствие *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* и *typhimurium*, *Yersinia*- и *Shigella*- зависимых антигенов доказано в суставах при этой патологии. Предположительно кишечные антигены транспортируются в суставы моноцитами. Соответственно, макрофаги из lamina propria пациентов с ВЗК адгезируются к эндотелиальным клеткам синовиальной ткани [24]. Поэтому возможно, что рециркулирующие антиген-загруженные макрофаги могут обеспечивать антигенный стимул, нужный для поддержания активации Т клеток и воспаления в суставах. Критическая роль антигенной стимуляции в патогенезе ВЗК-связанных СпА также поддерживается тесной ассоциацией между СпА и HLA-B27. Этот антиген обнаруживается у 75-95% пациентов со СпА [25]. Несмотря на сильную генетическую ассоциацию, патогенетическая роль HLA-B27 остается недостаточно ясной. Активация CD8+ Т клеток и их вовлечение в процесс артрита происходит посредством специфических бактериальных антигенов, представляемых HLA-B27 [26]. Более того, было показано, что CD4+ Т-клетки, выделенные от пациентов с РсА, активируются бактериальными пептидами, презентируемыми с помощью HLA-B27 [27]. Исходя из этого возможно представить сценарий, в котором активированные CD4+ Т-клетки мигрируют в суставы из кишечника в ответ на презентирование HLA-B27 экспрессирующими макрофагами бактериальных антигенов. С другой стороны, представлены данные, демонстрирующие гомологичность между последовательностями HLA-B27 и антигенами, выделенными из вирусов и энтеробактерий [28]. Действительно, определенный уровень антигенной мимикрии может быть необходим для начала и/или поддержания воспалительного процесса, первоначально индуцируемого бактериальными антигенами. Интересно, что додекапептид, находящийся в хвосте HLA-B27, демонстрирует строгую гомологичность с последовательностью, находящейся в ДНК-примазе артритогенной бактерии *Chlamydia trachomatis* [29]. Это хорошо согласуется с наблюдением, что для ВЗК-обусловленных СпА характерны высокие титры ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies) и анти-нейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) [30]. Действительно, pANCA пере-

крестно реагируют с ядерной мембраной нейтрофилов и протеинами *E. coli* [28], в то время как не обнаружено собственного антигена, который являлся бы мишенью для ASCA.

Эти данные указывают на то, что иммунный ответ первоначально вызывается бактериальными антигенами, а далее поддерживается перекрестной реактивностью с собственными антигенами. Однако в настоящее время нельзя говорить об одном возможном пути патогенеза СпА.

А активно обсуждается роль Th17 при ВЗК-зависимых СпА. Существуют доказательства, что Th17 играют роль в индукции и поддержании кишечного воспаления при БК, в то время как их роль при ЯК пока непонятна. ИЛ-17А и ИЛ-17F выражено экспрессируются в кишечнике пациентов с БК, и Th17 клетки индуцируют кишечное воспаление в различных мышиных моделях колита [31]. Аналогично выраженная экспрессия ИЛ-17 и увеличенное количество циркулирующих Th17 и Т клеток памяти обнаружены в синовиальной жидкости пациентов со СпА [32]. Ассоциация между Th17 клетками и ВЗК в дальнейшем подтверждается наблюдением, что мутации ИЛ-23 рецептора снижают риск развития ВЗК [33] и аналогичные мутации защищают от развития СпА [15]. Хотя функциональная роль ИЛ-23 рецепторных мутаций остается непонятной, абсолютно доказано, что ИЛ-23 играет критическую роль в Th17-опосредованном воспалении, и подразумевает, что Th17 клетки могут отражать общий патогенетический механизм как для ВЗК, так и для СпА [32].

Активно изучается влияние других цитокинов на развитие СпА при ВЗК. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) – провоспалительный цитокин, экспрессируемый в lamina propria пациентов с ВЗК, РА и СпА. Роль ФНО- α в ВЗК-зависимых СпА изучалась на мышиных моделях $Tnf^{\Delta ARE}$, которые характеризуются высокой экспрессией ФНО- α . Эти мыши развивают ВЗК-подобный воспалительный процесс в кишечнике и артрит [34]. Селективной экспрессии $TNF\alpha RI$ в кишечных миофибробластах и синовиальных фибробластах было достаточно, чтобы возобновить кишечное воспаление и СпА у $Tnf^{\Delta ARE}$ - $TNF\alpha RI$ нокаутных мышей $TNF\alpha RI$. Обнаружено, что общей мишенью для ФНО- α являются фибробласты синовиальной оболоч-

ки и кишечника. Кишечные миофибробласты и синовиальные фибробласты экспрессируют высокие уровни внеклеточных матрикс-деградирующих металлопротеиназ (ММП – matrix-degrading metalloproteinase) -9 и -3 параллельно со снижением уровня тканевого ингибитора MMPs-1 (TIMP-1) в ответ на ФНО- α стимуляцию, которая была частично ответственной за тканевое повреждение, наблюдаемое как в суставах, так и в кишечнике [35].

Субклиническое воспаление кишечника присутствует примерно у 2/3 пациентов со СпА. Несмотря на прогресс в понимании взаимосвязи между воспалением в кишечнике и суставах, остается еще много нерешенных вопросов [36].

Примерно 50-60% пациентов со СпА имеют микроскопические признаки воспаления, при этом чаще всего изменения соответствуют таковым при БК. Изучалась возможность создания модели, предсказывающей развитие микроскопического воспаления кишечника при аксиальном СпА с использованием клинических и биологических параметров [37]. В исследование были включены 65 пациентов, у 49 диагностировали аксиальный СпА с или без периферических проявлений, у 16 – периферический СпА без аксиальных проявлений. В целом, 46,2% пациентов имели микроскопическое воспаление в кишечнике. Острое воспаление обнаружено у 16,9% пациентов, хроническое – у 29,2%. Воспаление было локализовано в 50% случаев в подвздошной кишке, в 23,3% - в толстой кишке и в 26,7% - в толстой и подвздошной одновременно. Отмечалось строгое соответствие между макро- и микроскопическими данными. У 18 из 30 пациентов с микроскопическими признаками воспаления были найдены такие макроскопические аномалии как эритема, отек, разрыхление слизистой, эрозирование, язвообразование, формирование грануляций и камнеобразование. С целью поиска предикторов микроскопического воспаления кишечника у пациентов с аксиальным СпА был выполнен мультивариантный анализ. Для 45 из 49 пациентов с микроскопическим воспалением кишечника ассоциировались мужской пол (OR 8,9, 95%CI 1,18-67,37), высокий уровень BASDAI (OR 2,05, 95%CI 1,06-3,95), BASMI (OR 1,94, 95%CI 1,18-3,19), молодой возраст (OR 0,85, 95%CI 0,75-0,97). Окончательный вариант разработанной моде-

ли имел чувствительность 81,8% и специфичность 78,3% для детекции микроскопического воспаления в кишечнике при аксиальном СпА. Не обнаружено строгой ассоциации между HLA-B27 статусом, использованием НПВП, курением, наличием периферического артрита, энтезита, семейного анамнеза по СпА, увеита и псориаза с развитием микроскопических признаков воспаления в кишечнике.

Несмотря на предполагаемую связь между использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и кишечным воспалением, ассоциации между НПВП и обострениями ВЗК не могут быть полностью ясны, так как в двух исследованиях у пациентов с ВЗК, получавших ЦОГ-2 ингибиторы (целикоксиб, эторикоксиб) или плацебо [38], не получено значительных различий в частоте обострений воспалительного процесса. В другом исследовании также отмечена одинаковая частота воспалений кишечника у пациентов, получавших и не получавших НПВП [39].

Интересны результаты проспективного наблюдения за пациентами с признаками СпА, которое выявило микроскопическое воспаление кишечника как значимый фактор риска развития АС [37]. Установлено, что эволюция раннего доклинического АС в классический АС ассоциировалась с кишечным воспалением в начале болезни, а ремиссия суставного и аксиального синдромов ассоциировалась с купированием воспаления в кишечнике.

В исследовании Hascelik G. с соавт. [40] 65 пациентам со СпА выполнена илеоколоноскопия с последующим гистопатологическим анализом. 46,2% пациентов со СпА имели воспаление при микроскопии кишечника. При аксиальном СпА с воспалением в кишечнике были ассоциированы такие признаки как мужской пол (OR=8,9; $p=0,035$), высокая активность болезни по индексу BASDAI (OR=2,05; $p=0,032$), ограничение подвижности позвоночника по индексу BASMI (OR=1,94; $p=0,009$), молодой возраст (OR=0,85; $p=0,013$). Не было выявлено ассоциации воспаления в кишечнике с серопозитивностью по HLA-B27, наличием периферического артрита, энтезита, увеита, псориаза, приемом НПВП и семейным анамнезом по СпА. Не было получено различий между частотой воспаления в кишечнике у пациентов с дорентгенологическим аксиальным СпА и АС.

Обнаружены различия между поражением аксиального скелета при АС, ПА и ВЗК с одинаковой продолжительностью болезни. Пациенты с первичным АС оказались значительно моложе ($p=0,01$), чем в двух других группах, а также чаще имели воспалительную боль в спине и боль в КПС ($p=0,05$). У пациентов с ПА чаще наблюдались дактилиты, энтезиты и периферический артрит ($p=0,05$). Подвижность позвоночника была в большей степени ограничена у пациентов с АС ($p=0,001$). Индекс BASRI также был выше у пациентов с АС. Индексы BASDAI, BASFI и ASQoL были сопоставимы в трех группах. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с первичным АС имели более выраженное поражение осевого скелета, чем пациенты с ПА или ВЗК. Функциональная активность, активность заболевания и качество жизни пациентов были сопоставимы в группах обследованных пациентов [41, 42].

Изучена взаимосвязь между диетой и активностью болезни, а также наличием гастроинтестинальных симптомов у пациентов с АС. Не обнаружено корреляции между диетой и активностью заболевания. В целом около 27% пациентов отмечали наличие гастроинтестинальных проблем при нарушении диеты. Около 30% пациентов с болью в ЖКТ имели большую активность болезни и более тяжелый функциональный статус по индексам BASDAI и BASFI ($p<0,01$ и $p=0,01$, соответственно). Пациенты, испытывающие боль в ЖКТ, чаще употребляли овощи и реже молоко. Не отмечено корреляции между использованием НПВП и гастроинтестинальными симптомами. В регрессионной модели BASDAI и употребление овощей были независимыми и статистически значимыми предикторами гастроинтестинальной боли. Таким образом, не установлено корреляций между диетой и активностью болезни. Однако корреляция между диетой и гастроинтестинальной болью была обнаружена. Гастроинтестинальные проблемы также характерны для пациентов с АС независимо от использования НПВП [43].

При псориазе неалкогольное поражение печени наблюдается в половине случаев, болезнь Крона – у 0,5%, а целиакия – у 0,2-4,3% пациентов. Эти ассоциации можно объяснить общими генетическими чертами, а также общими патогенетическими путями [41].

Кишечник играет важную роль в патогенезе многих ревматических заболеваний.

Это характерно и для СпА, т.к. илеоколоноскопические исследования выявляют наличие гистологического воспаления кишечника более чем у половины пациентов. Кроме того, у пациентов со СпА в 20% случаев наблюдается эволюция воспаления в кишечнике от субклинического воспаления вначале, что подтверждает связь между процессами в кишечнике и суставах. Хроническое воспаление кишечника может быть первым признаком БК, а раннее адекватное лечение кишечного воспаления может предотвратить его эволюцию. Лекарственные средства, применяемые при СпА, могут быть как вредными (НПВП), так и полезными (базисные препараты, ГКС, биологические агенты) для кишечника. Существуют публикации о том, что воспаление тонкого и толстого кишечника при СпА является частью ятрогенного СОХ-2 опосредованного повреждения. Таким образом, есть ряд спорных моментов во взаимоотношениях суставного и кишечного воспаления [16].

L. Van Praet и соавт. оценили частоту воспаления кишечника и его ассоциацию с активностью болезни, функциональным статусом и качеством жизни пациентов с АС [37]. Клинические и демографические параметры, BASDAI, BASFI, SF-36 сравнивались между пациентами с и без макроскопическим воспалением в кишечнике. Колоноскопия выявила макроизменения у 9 пациентов и нормальную слизистую у 16 пациентов. При гистологическом исследовании 20 пациентов из 25 имели воспаление кишечника, в основном, илеальное. У пациентов с макроскопическим воспалением были выше уровни BASDAI ($p < 0,05$), SF-36, подвижность грудной клетки была более ограничена, продолжительность утренней скованности была большей. С-реактивный белок и СОЭ были одинаковы в группах. Таким образом, при АС имеет место воспалительный процесс в кишечнике, выявляемый гистологически. Активный АС должен поводом для обследования кишечника даже при отсутствии характерных жалоб [16].

Использование аутоантител в диагностике спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника

Одними из первых при СпА были изучены антисахаромицетные антите-

ла (anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) и pANCA- перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, при этом установлено повышение содержания ASCA IgA антител при АС [44]. В меньшей степени, но выше, чем у доноров крови оказалось содержание pANCA. Присутствие изученных антител не было связано с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта [45]. ASCA были предложены в качестве первого специфического сывороточного маркера СпА [46]. Наибольший уровень данных антител наблюдался при АС, в меньшей степени они были характерны для ПА. Обращает на себя внимание факт преобладания данных антител при АС и ПА по сравнению с РА и здоровыми лицами. Диагностически значимые количества антител касались IgA, в то время как уровни IgG значительно не повышались. Несмотря на то, что ASCA антитела являются маркерами БК, при СпА не было выявлено корреляций между содержанием IgA-ASCA и поражением кишечника [46].

В исследовании Andretta M.A. и соавт. у 70 пациентов со СпА проведен скрининг на наличие ASCA классов IgA и IgG, антител к эндомизию (anti-endomysia antibodies (EmA-IgA)). Обнаружено 18,6% пациентов позитивных по IgA-ASCA и 5,2% позитивных по этому виду антител в контрольной группе ($p = 0,031$) [47].

Примерно 30% пациентов с БК, а также менее 8% - с ЯК демонстрируют гуморальные аутоиммунные реакции в отношении поджелудочной железы, что подтверждается непрямой иммунофлуоресценцией [48]. С помощью иммуноблотинга и масс-спектрометрии был открыт основной гликопротеин мембраны зимогенных гранул – гликопротеин 2 (GP2), ставший главным аутоантигеном панкреатических аутоантител [48]. Экспрессия GP2 была обнаружена в участках воспаленного кишечника, объясняя ранее непонятные противоречия между панкреатическим аутоиммунитетом и кишечным воспалением. Полученные недавние данные указывают, что GP2 является специфическим рецептором клеток микроскладок кишечных Пейеровых бляшек, которые, как считается, представляют собой первичные сайты воспаления при БК [48]. Новые ИФА тесты, использующие рекомбинантный GP2 в качестве твердофазного антигена, доказали присутствие IgA и IgG анти-GP2

антител и выявили ассоциацию как IgA анти-GP2, так и IgG анти-GP2 со специфическим клиническим фенотипом при БК. Также GP2 играет важную роль в модуляции врожденного и приобретенного кишечного иммунитета. Таким образом, GP2 является новым специфическим маркером ВЗК, а именно БК. Его роль в иммунопатогенезе ВЗК признана и продолжает изучаться [48].

Подходы к лечению спондилоартритов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника

Первые публикации об успешной терапии СпА, ассоциированных с ВЗК (в частности АС, ассоциированный с БК) с применением блокаторов ФНО- α появились более 10 лет назад, а первым препаратом, используемым для успешной терапии пациентов, стал инфликсимаб в дозе 5 мг/кг [9].

В исследовании S. Generini оценивалась эффективность блокаторов ФНО- α в когорте пациентов с БК-ассоциированным СпА. Исследователи сравнили эффективность инфликсимаба по отношению к стандартной терапии [49]. Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг по схеме назначался 16 пациентам с активной БК. При достижении ремиссии пациенты лечились поддерживающей дозой 3 мг/кг каждые 6-8 недель. 8 пациентов находились в клинической ремиссии на начало исследования. Результаты исследования показали значительную редукцию BASDAI и боли в спине в группе пациентов, получавших лечение инфликсимабом по сравнению с традиционной терапией [50].

Использование адалимумаба показало аналогичные результаты. Мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имело целью оценить эффективность и безопасность назначения адалимумаба в дозе 40 мг. На 12 и 24 неделе было обнаружено, что назначение адалимумаба значительно эффективнее, чем плацебо в отношении достижения ASAS20 [51]. Более того, долговременная эффективность режима адалимумаба в лечении ВЗК-зависимых СпА недавно была подтверждена в 2-летнем наблюдении за пациентами после инициального лечения [52].

Таким образом, СпА и ВЗК, безусловно, заболевания, связанные друг с другом. В отдельных случаях сложно ответить на вопрос,

является ли СпА внекишечным проявлением ВЗК или же ВЗК представляет собой осложнение СпА. Учитывая субклинический характер воспаления как в кишечнике, так и в опорно-двигательном аппарате, даже анамнестические сведения не могут помочь в установлении первичности процесса.

Иммунологические механизмы, связывающие кишечное и суставное воспаление, продолжают изучаться. Тот факт, что в большинстве случаев кишечное воспаление предшествует СпА привело к гипотезе, что воспалительный процесс первично локализован в кишечнике, а затем он перемещается в другие области. Однако в некоторых случаях СпА предшествуют ВЗК, указывая, что другие иммунологические процессы могут связывать воспаление в кишечнике и воспалительный процесс во внекишечных областях [5].

Заключение

1. СпА и ВЗК – взаимосвязанные заболевания, имеющие общие иммунопатогенетические механизмы.

2. Иммунологические механизмы, связывающие кишечное и суставное воспаление, продолжают изучаться.

3. Антитела к GP2 являются новым маркером для диагностики ВЗК, однако их роль при СпА пока не известна.

4. Ингибиторы ФНО- α демонстрируют эффективность в лечении как СпА, так и ВЗК, подтверждая сходство патогенеза данных заболеваний и указывая на возможность единого терапевтического подхода при их сочетании.

Литература

1. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy / M. Leirisalo-Repo [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1994 Jan. – Vol. 37, N 1. – P. 2331.
2. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease / N. Turkcapar [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2006 May. – Vol. 26, N 7. – P. 663–668.
3. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995 Dec. – Vol. 22, N 12. – P. 2273–2278.
4. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joints / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995 Dec. – Vol. 22, N 12. – P. 2274–2284.
5. Common immunologic mechanisms in inflammatory

- bowel disease and spondyloarthropathies / M. C. Fantini [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009 May. – Vol. 15, N 20. – P. 2472–2478.
6. Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease / H. Munch [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1986 Jun. – Vol. 33, N 3. – P. 123–127.
7. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study / R. D'Inca [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2009 Aug. – Vol. 41, N 8. – P. 565–569.
8. Prevalence of spondylarthritides in Turkish patients with inflammatory bowel disease / A. Beslek [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2009 Jun. – Vol. 29, N 8. – P. 955–957.
9. Rebello, A. Association of ankylosing spondylitis and Crohn's disease successfully treated with infliximab / A. Rebello, S. Leite, J. Cotter // *BioDrugs.* – 2010 Dec. – Vol. 24, suppl. 1. – P. 37–39.
10. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases / L. K. Brakenhoff [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2010 Sep. – Vol. 4, N 3. – P. 257–268.
11. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women / W. Q. Li [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Jul. – Vol. 72, N 7. – P. 1200–1205.
12. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort / S. R. Vavricka [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011 Jan. – Vol. 106, N 1. – P. 110–119.
13. Abraham, C. Inflammatory bowel diseases / C. Abraham, J. H. Cho // *N. Engl. J. Med.* – 2009 Nov. – Vol. 361, N 21. – P. 2066–2078.
14. Cho, J. H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases / J. H. Cho // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008 Jun. – Vol. 8, N 6. – P. 458–466.
15. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF- α blockade with infliximab on articular symptoms / F. Van den Bosch [et al.] // *Lancet.* – 2000 Nov. – Vol. 356, N 9244. – P. 1821–1822.
16. Rimbras, M. Bowel lesions in spondylarthritides // M. Rimbas, M. Marinescu, M. R. Voiosu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 75–85.
17. Campbell, D. J. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues / D. J. Campbell, E. C. Butcher // *J. Exp. Med.* – 2002 Jan. – Vol. 195, N 1. – P. 135–141.
18. Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow / C. Berlin [et al.] // *Cell.* – 1995 Feb. – Vol. 80, N 3. – P. 413–422.
19. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, $\alpha 4\beta 7$ /MadCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease / H. S. Souza [et al.] // *Gut.* – 1999 Dec. – Vol. 45, N 6. – P. 856–863.
20. Gut associated lymphoid tissue-primed CD4+ T cells display CC9-dependent and -independent homing to the small intestine / H. Stenstad [et al.] // *Blood.* – 2006 May. – Vol. 107, N 9. – P. 3447–3454.
21. Salmi, M. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD / M. Salmi, S. Jalkanen // *Inflamm. Bowel Dis.* – 1998 May. – Vol. 4, N 2. – P. 149–156.
22. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats / J. D. Taurog [et al.] // *Exp. Med.* – 1994 Dec. – Vol. 180, N 6. – P. 2359–2364.
23. Rath, H. C. Differential induction of colitis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli* / H. C. Rath, K. H. Wilson, R. B. Sartor // *Infect. Immun.* – 1999 Jun. – Vol. 67, N 6. – P. 2969–2974.
24. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995 Dec. – Vol. 22, N 12. – P. 2266–2272.
25. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study) / O. Palm [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 511–515.
26. Kuon, W. Identification of HLA-B27-restricted peptides in reactive arthritis and other spondyloarthropathies: computer algorithms and fluorescent activated cell sorting analysis as tools for hunting of HLA-B27-restricted chlamydial and autologous crossreactive peptides involved in reactive arthritis and ankylosing spondylitis / W. Kuon, J. Sieper // *Rheum. Dis. Clin. Nih. Am.* – 2003 Aug. – Vol. 29, N 3. – P. 595–611.
27. Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry / A. Thiel [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000 Dec. – Vol. 43, N 12. – P. 2834–2842.
28. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope / O. Cohavy [et al.] // *Infect. Immun.* – 2000 Mar. – Vol. 68, N 3. – P. 1542–1548.
29. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins / M. Ramos [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002 Oct. – Vol. 277, N 40. – P. 37573–37581.
30. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study / M. L. Mundwiler [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, N 6. – P. R177.
31. Regulation of gut inflammation and Th17 cell response by interleukin-21 / D. Fina [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008 Apr. – Vol. 134, N 4. – P. 1038–1048.
32. Increased number of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides / C. Jandus [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008 Aug. – Vol. 58, N 8. – P. 2307–2317.
33. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene / R. H. Duerr [et al.] // *Science.* – 2006 Dec. – Vol. 314, N 5804. – P. 1461–1463.
34. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies / D. Kontoyannis [et al.] // *Immunity.* – 1999 Mar. – Vol. 10, N 3. – P. 387–398.
35. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases / M. Armaka [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008 Feb. – Vol. 205, N 2. – P. 331–337.
36. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future / L. Van Praet [et al.] // *Curr.*

- Rheumatol. Rep. – 2011 Oct. – Vol. 13, N 5. – P. 409–415.
37. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model / L. Van Prae [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Mar. – Vol. 72, N 3. – P. 414–417.
 38. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study / W. J. Sandborn [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. 203–211.
 39. Mielants, H. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis: pathogenic aspects and therapeutic consequences / H. Mielants. – Ghent : Ghent University, 1988. – 357 p.
 40. Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis / G. Hascelik [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2009 May. – Vol. 29, N 7. – P. 755–758.
 41. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract / P. Gisondi [et al.] // *Dermatol. Ther.* – 2010 Mar-Apr. – Vol. 23, N 2. – P. 155–159.
 42. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease / R. Perez Alaminos [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011 Aug. – Vol. 38, N 8. – P. 1656–1660.
 43. Sundström, B. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis / B. Sundström, S. Wållberg-Jonsson, G. Johansson // *Clin. Rheumatol.* – 2011 Jan. – Vol. 30, N 1. – P. 71–76.
 44. Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy / I. E. Hoffman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003 May. – Vol. 62, N 5. – P. 455–459.
 45. Rimbras, M. Bowel lesions in spondyloarthritides / M. Rimbras, M. Marinescu, M. R. Voiosu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 75–85.
 46. Inflammatory bowel disease-specific autoantibodies in HLA-B27-associated spondyloarthropathies: increased prevalence of ASCA and pANCA / H. P. Torok [et al.] // *Digestion.* – 2004. – Vol. 70, N 1. – P. 49–54.
 47. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) and anti-endomysial antibodies in spondyloarthritis / M. A. Andretta [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2012 Feb. – Vol. 32, N 2. – P. 551–554.
 48. Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease / D. Roggenbuck [et al.] // *Adv. Clin. Chem.* – 2013. – Vol. 60. – P. 187–208.
 49. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations / S. Generini [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004 Dec. – Vol. 63, N 12. – P. 1664–1669.
 50. Differences in the incidence of flares or the new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents / J. Braun [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007 May. – Vol. 57, N 4. – P. 6339–6347.
 51. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from ATLAS trial / D. Van der Heijde [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 Jun. – Vol. 68, N 6. – P. 922–929.
 52. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. van der Heijde [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006 Jul. – Vol. 54, N 7. – P. 2136–2146.

Поступила 11.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994 Jan;37(1):23-31.
2. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, Ozden A, Duman M. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int.* 2006 May;26(7):663-8.
3. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J Rheumatol.* 1995 Dec;22(12):2273-8.
4. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Gyselbrecht L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joints. *J Rheumatol.* 1995 Dec;22(12):2279-84.
5. Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol.* 2009 May;15(20):472-78.
6. Münch H, Purrmann J, Reis HE, Bertrams J, Zeidler H, Stolze T, Miller B, Korsten S, Cremers J, Strohmeyer G. Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease. *Hepato-gastroenterology.* 1986 Jun;33(3):123-7.
7. D'Inca R, Podsiadek M, Ferronato A, Punzi L, Salvagnini M, Sturniolo GC. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2009 Aug;41(8):565-9.
8. Beslek A, Onen F, Birlık M, Akarsu M, Akar S, Sari I, Gurler O, Akpinar H, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int.* 2009 Jun;29(8):955-7.
9. Rebelo A, Leite S, Cotter J. Association of ankylosing spondylitis and Crohn's disease successfully treated with infliximab. *BioDrugs.* 2010 Dec 14;24 Suppl 1:37-9.
10. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidler HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2010 Sep;4(3):257-68.

11. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1200-5.
12. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9.
13. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2009 Nov;361(21):2066-78.
14. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jun;8(6):458-66.
15. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet*. 2000 Nov;356(9244):1821-2.
16. Rimbras M, Marinescu M, Voiosu MR. Bowel lesions in spondyloarthritis. *Rom J Intern Med*. 2009;47(1):75-85.
17. Campbell DJ, Butcher EC. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues. *J Exp Med*. 2002 Jan;195(1):135-41.
18. Berlin C, Bargatzke RF, Campbell JJ, von Andrian UH, Szabo MC, Hasslen SR, Nelson RD, Berg EL, Erlandsen SL, Butcher EC. Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell*. 1995 Feb;80(3):413-22.
19. Souza HS, Elia C, Spencer J, MacDonald T. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/MadCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1999 Dec;45(6):856-63.
20. Stenstad H, Ericsson A, Johansson-Lindbom B, Svensson M, Marsal J, Mack M, Picarella D, Soler D, Marquez G, Briskin M, Agace WW. Gut associated lymphoid tissue-primed CD4+ T cells display CC9-dependent and -independent homing to the small intestine. *Blood*. 2006 May;107(9):3447-54.
21. Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 1998 May;4(2):149-56.
22. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, Balish E, Hammer RE. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994 Dec;180(6):2359-64.
23. Rath HC, Wilson KH, Sartor RB. Differential induction of colitis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1999 Jun;67(6):2969-74.
24. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol*. 1995 Dec;22(12):2266-72.
25. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):511-5.
26. Kuon W, Sieper J. Identification of HLA-B27-restricted peptides in reactive arthritis and other spondyloarthropathies: computer algorithms and fluorescent activated cell sorting analysis as tools for hunting of HLA-B27-restricted chlamydial and autologous crossreactive peptides involved in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Aug;29(3):595-611.
27. Thiel A, Wu P, Lauster R, Braun J, Radbruch A, Sieper J. Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry. *Arthritis Rheum*. 2000 Dec;43(12):2834-42.
28. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Weil B, Eggen ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun*. 2000 Mar;68(3):1542-8.
29. Ramos M, Alvarez I, Sesma L, Logean A, Rognan D, López de Castro JA. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem*. 2002 Oct;277(40):37573-81.
30. Mundwiler ML, Mei L, Landers CJ, Reveille JD, Targan S, Weisman MH. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R177.
31. Fina D, Sarra M, Fantini MC, Rizzo A, Caruso R, Caprioli F, Stolfi C, Cardolini I, Dottori M, Boirivant M, Pallone F, Macdonald TT, Monteleone G. Regulation of gut inflammation and Th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):1038-48.
32. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased number of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondyloarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2307-17.
33. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barnada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006 Dec;314(5804):1461-3.
34. Kontoyannis D, Pazarakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity*. 1999 Mar;10(3):387-98.
35. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med*. 2008 Feb;205(2):331-7.
36. Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Oct;13(5):409-15.
37. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieux E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a

- multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):414-7.
38. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Kent JD, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Feb;4(2):203-11.
39. Mielants H. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis: pathogenic aspects and therapeutic consequences. Ghent: Ghent University; 1988. 357 p.
40. Hascelik G, Oz B, Olmez N, Memis A, Yoruk G, Unsal B, Ekinci N. Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009 May;29(7):755-8.
41. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther.* 2010 Mar-Apr;23(2):155-9.
42. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, Flores D, Burgos-Vargas R, Santos H, Chavez-Corrales JE, Palleiro D, Gutierrez MA, Vieira-Sousa E, Pimentel-Santos FM, Paira S, Berman A, Moreno-Alvarez M, Collantes-Estevez E. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* 2011 Aug;38(8):1656-60.
43. Sundström B, Wällberg-Jonsson S, Johansson G. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011 Jan;30(1):71-6.
44. Hoffman IE, Demetter P, Peeters M, De Vos M, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):455-9.
45. Rimbaş M, Marinescu M, Voiosu MR. Bowel lesions in spondyloarthritides. *Rom J Intern Med.* 2009;47(1):75-85.
46. Török HP, Glas J, Gruber R, Brumberger V, Strasser C, Kellner H, Märker-Hermann E, Folwaczny C. Inflammatory bowel disease-specific autoantibodies in HLA-B27-associated spondyloarthropathies: increased prevalence of ASCA and pANCA. *Digestion.* 2004;70(1):49-54.
47. Andretta MA, Vieira TD, Nishiara R, Skare TL. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) and anti-endomysial antibodies in spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2012 Feb;32(2):551-4.
48. Roggenbuck D, Reinhold D, Werner L, Schierack P, Bogdanos DP, Conrad K. Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease. *Adv Clin Chem.* 2013;60:187-208.
49. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, Del Rosso A, Viscido A, Galletti B, Fazzi M, Tonelli F, Matucci-Cerinic M. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1664-9.
50. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J. Differences in the incidence of flares or the new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007 May;57(4):639-47.
51. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmans BA, Mease PJ, Davis JC Jr. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):922-9.
52. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136-46.

Received 11.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Петрович Д.М. – соискатель кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская государственная медицинская академия последипломного образования»;

Кундер Е.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская государственная медицинская академия последипломного образования»;

Волкова М.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра внутренних болезней №2. E-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова Маргарита Васильевна.